

# Studies on the new synthetic methods of 1,2,3-thiadiazole and triazole derivatives useful for $\beta$ -Lactam antibiotics

著者	Harada Katsumasa
内容記述	Thesis (Ph. D. in Science)--University of Tsukuba, (B), no. 1504, 1999.3.25
発行年	1999
その他のタイトル	-ラクタム系抗生物質に用いられる1,2,3-チアジ アゾール及びトリアゾール類の新規な製法検討に関 する研究
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/5490">http://hdl.handle.net/2241/5490</a>

氏 名 (本 籍)	原 田 勝 正 (山 口 県)
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 1,504 号
学位授与年月日	平 成 11 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	Studies on the New Synthetic Methods of 1,2,3-Thiadiazole and Triazole Derivatives Useful for $\beta$ -Lactam Antibiotics ( $\beta$ -ラクタム系抗生物質に用いられる1,2,3-チアジアゾール及びトリアゾール類の新規な製法検討に関する研究)
主 査	筑波大学教授 工学博士 古 川 尚 道
副 査	筑波大学教授 工学博士 細 見 彰
副 査	筑波大学教授 理学博士 関 口 章
副 査	筑波大学教授 理学博士 新 井 達 郎

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

$\beta$ -ラクタム環を母核に持つ抗生物質はペニシリン、セファロスポリンとして市販され、より安全でより高い活性を持つ化合物の開発を行うために研究が活発に行われている。特にセファロスポリンの3位、ペニシリンの2位にメチレン基をはさんだヘテロ環化合物が数多く用いられている。本論文では $\beta$ -ラクタム系抗生物質の側鎖置換基として、熱安定性に欠け、取り扱いが困難であるが極めて有効な1,2,3-トリアゾール、1,2,3-チアジアゾール類の新規合成法についてまとめたもので、序論と全3章に分かれている。

序論においては $\beta$ -ラクタム系抗生物質（ペニシリン、セファロスポリン）の発見から、最新の研究に至る経緯について、特に骨格に導入する置換基による有効性発現と置換基導入の合成化学的研究がまとめられている。

第1章では5-メルカプト-1,2,3-トリアゾール（MT）の新規合成法をジアゾアセトニトリル（DAN）を出発物質として、2段階で合成する方法が述べられている。この方法は爆発性の高いDANを用いるが、安全性についての十分な研究により、希釈条件下での取り扱いで安全性が確保でき、かつ従来法の5-クロル-1,2,3-チアジアゾールとアンモニア法に比べ収率が高い方法であることを明らかにしている。また反応の機構についても言及している。

第2章では、5-メルカプト-1,2,3-チアジアゾール（5-SS）の新規合成法について述べられている。著者は出発物として、トリクロルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン（THZ）を用い硫化ナトリウムを作用させて5-SSを一段階で合成に成功した。この反応は、硫化剤としてポリスルフィドのナトリウム又はカリウム塩を用いることにより収率を再現性良く、飛躍的に向上させることを見出した。また、5-SSも熱安定性が悪いので反応をone-potで行う事、単離精製に塩析法を利用すればより純度の高いものを得ることに成功している。本方法は5-SSの一般的製法として確立されている。

第3章では無置換の1,2,3-トリアゾール（TZ）の新規合成法について述べられている。TZの従来型合成法は段階が長く、熱安定性に欠けるので、加熱下の反応や金属触媒の使用は問題である。著者は新規合成法として、ジクロアセトアルデヒドトシルヒドラゾンとアンモニア水をアルコール溶液中で反応することにより、TZを安全に高収率で合成することに成功した。また、1-置換-TZの合成も行った。更に別途の合成法としてグリオキザールモノオキシムヒドラゾン（GOH）を用いる方法を検討し、今まで未知のGOH合成法として、ジクロアセトアルデヒドを用いる方法、グリオキザールを用いる方法について検討し、特にグリオキザールとヒドラジン、

ヒドロオキシルアミンを用いて合成し、GOHと共に副生するビスヒドラゾン、ビスオキシムを固相又は無極性溶媒中で50～60℃に加熱するとGOHに不均化する新しい反応を見出した。この方法はGOH合成法としても、又生成の反応機構としても興味ある事実である。GOHの環化の方法としてモノアセチル化した後、酢酸、酢酸ナトリウムの系で加熱後、アルコール分解によりTZを高収率でone-potで合成できる反応を見出している。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

$\beta$ -ラクタム系抗生物質は現在でも最も有効な抗生物質であるが、効力を上げるために種々の骨格の修飾が行われ、そのための修飾基の合成が重要な問題である。著者は効力の強い修飾剤としての含窒素、硫黄複素環化合物の合成法の開発を目的として研究を行った。1,2,3-トリアゾール類、1,2,3-チアジアゾール類は既知化合物であるが、熱安定性について問題があり、従来の合成法では収率、安全性について工業的スケールでの合成は不可能であった。著者はこの2つの修飾剤の合成法として新規な方法を考案し、One-potで安全に高収率で合成する方法を見出した。これらの新規合成法は合成化学的に有用な方法として、高く評価され、合成に至る経路の検討について、反応化学論に基づいた研究方法を用いており、基礎・応用化学両面において学会より高い評価を得ている。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。